Gunstige en ongunstige bevindingen over Adipotide

12 november 2026

Preklinische studies bij obese muizen en apen rapporteren dat Adipotide gerichte apoptose van de vasculatuur van wit vetweefsel veroorzaakt, wat leidt tot aanzienlijk vetverlies en verbeterde insulineresistentie, maar dezelfde primatenexper

Gunstige en ongunstige bevindingen over Adipotide

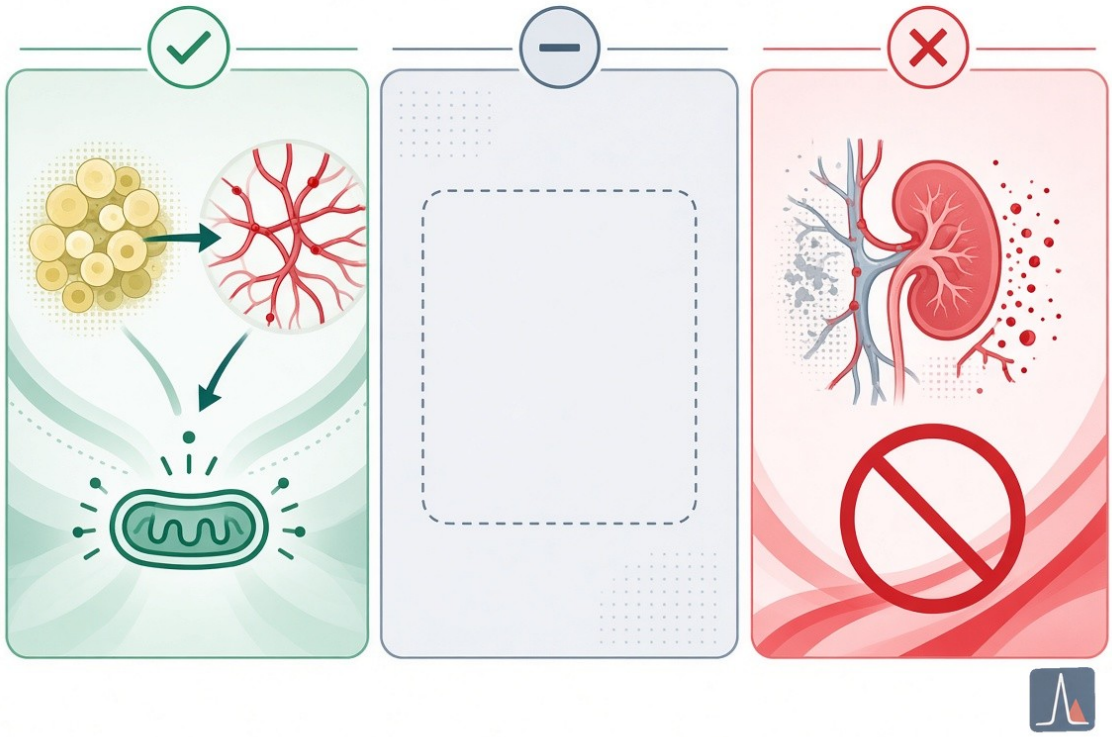
Materialen geleverd door Rierink Compounds zijn uitsluitend bestemd voor laboratoriumonderzoek. Het zijn geen geneesmiddelen. Het rapporteren van een gepubliceerde humane studie is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op enigerlei wijze te gebruiken.

Adipotide (ook bekend als FTPP of Prohibitin-TP01) is een ligandgericht peptidomimeticum, ontwikkeld uit onderzoek naar de targeting van tumorvasculatuur. Gepubliceerde gegevens uit 2004–2012 richten zich op het vermogen om te homing naar prohibitine op het endotheel van wit vetweefsel (WAT), endotheelapoptose op te wekken, de lokale bloedvoorziening te laten instorten en snelle resorptie van vetdepots bij obese dieren te veroorzaken. Deze studies documenteren tegelijk overlappende signalen van niertoxiciteit bij hogere diersoorten en een volledige afwezigheid van gepubliceerde humane werkzaamheids- of veiligheidsgegevens na de vroege beëindiging van de enige geregistreerde klinische studie. Het bewijs laat daarom een duidelijk contrast zien tussen overtuigende kortetermijnsignalen van preklinische werkzaamheid en aanzienlijke translationele barrières. !Abstract diagram van gunstige versus ongunstige bevindingen over Adipotide Abstract schema dat de gunstige preklinische vetverliesroute scheidt van ongunstige nierbevindingen en nulresultaten bij mensen.

Chemische identiteit en cataloguscontext

Adipotide is het synthetische chimere peptidomimeticum CKGGRAKDC-GG-D(KLAKLAK)$_2$. Het N-terminale cyclische motief (CKGGRAKDC) werd via in-vivofage-display geïsoleerd vanwege selectieve binding aan prohibitine (en annexine A2) dat tot expressie komt op het angiogene endotheel van obees wit vetweefsel. Het C-terminale (D)(KLAKLAK)$_2$-domein is een kationisch amfipathisch α-helisch peptide dat, eenmaal geïnternaliseerd, mitochondriale membranen verstoort, cytochroom c vrijgeeft en apoptose in gang zet specifiek in de getargete endotheelcellen. Dit leidt tot ischemische dood van adipocyten, klaring van debris door macrofagen en een nettoafname van de vetmassa zonder brede systemische cytotoxiciteit in de oorspronkelijke knaagdiermodellen. Het molecuul wordt uitsluitend geleverd voor gecontroleerd laboratoriumonderzoek naar de vasculaire biologie van vetweefsel en is niet goedgekeurd of gekarakteriseerd voor enige humane therapeutische toepassing.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.



Abstract overzicht dat categorieën van gepubliceerde gunstige, nul- en ongunstige bevindingen over Adipotide scheidt.

Fundamenteel mechanistisch en in-vitrobewijs

In-vitrobindings- en celkweekexperimenten stelden vast dat het CKGGRAKDC-motief interageert met oppervlakteprohibitine op endotheelcellen geïsoleerd uit wit vet. Conjugatie aan de pro-apoptotische sequentie veroorzaakt dosisafhankelijke apoptose in prohibitine-expresserende cellen, maar spaart cellen zonder de receptor. Weefselbindingsassays bevestigden verrijking in de vasculatuur van obees WAT vergeleken met magere of niet-adipose vaten. Deze mechanistische studies leverden de rationale voor daaropvolgende dierproeven en toonden een proof-of-concept voor ligandgerichte vasculaire ablatie als anti-obesitasstrategie. Prohibitine-expressie werd later ook opgemerkt in humaan WAT-endotheel, wat theoretische translationele relevantie opriep en tegelijk de mogelijkheid van off-targetdistributie (waaronder niertubuli) benadrukte. !Mechanisme van targeting door Adipotide Fundamenteel mechanistisch diagram van prohibitinegerichte endotheelapoptose in de vasculatuur van wit vetweefsel.

Preklinische gegevens uit diermodellen

De fundamentele knaagdierstudie (Kolonin et al., Nature Medicine, 2004) diende het peptidomimeticum toe aan door dieet geïnduceerde obese muizen. Gerichte endotheelapoptose in WAT-vaten veroorzaakte snelle resorptie van bestaand wit vetweefsel, normalisatie van metabole parameters, verhoogd energieverbruik en omkering van obesitas, met gerapporteerde afnames van het lichaamsgewicht tot ongeveer 30 % in ongeveer vier weken in de gerapporteerde cohorten. Effecten waren grotendeels afwezig bij magere dieren of

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

dieren op een vetarm dieet, wat wijst op selectiviteit voor uitgebreide, ontstoken vetvasculatuur. In het primaire rapport werden geen duidelijke bijwerkingen benadrukt. Later muizenonderzoek bevestigde snelle (2–3 dagen) verbeteringen in glucosetolerantie die deels onafhankelijk leken van gewichtsverlies of calorierestrictie bij paarsgewijs gevoerde controles, samen met gunstige verschuivingen in mitochondriale functie van vetweefsel, oxidatieve fosforylering en het metabolisme van vertakte aminozuren. !Schema van gunstige preklinische bevindingen Samenvatting van gerapporteerde gunstige verbeteringen in lichaamssamenstelling en metabolisme in diermodellen voor obesitas.

Deze bevindingen werden uitgebreid naar niet-humane primaten in een toonaangevende studie uit 2011 (Barnhart et al., Science Translational Medicine). Spontaan obese apen van de Oude Wereld (resusapen als primair cohort, met bevestigende gegevens bij bavianen en cynomolgusapen) kregen gedurende 28 dagen dagelijkse subcutane injecties in een geoptimaliseerde dosis (~0,43 mg/kg). Behandelde dieren hadden een gemiddeld gewichtsverlies van ongeveer 10,6–11 % (individuele spreiding 7,4–14,7 %), statistisch significante dalingen van BMI en buikomtrek, een afname van 38,7 % van het totale lichaamsvet gemeten met dual-energy röntgenabsorptiometrie (tegenover ~15 % bij vehiculumcontroles) en ondersteunend MRI-bewijs van een kleiner volume abdominaal WAT. De insulineresistentie verbeterde duidelijk (insulinogene index met ~48 % verlaagd, p = 0,019), met betere glucoseverwerking binnen dagen na de start van de behandeling. Magere apen bij vergelijkbare blootstellingen vertoonden geen gewichtsverlies, wat de schijnbare selectiviteit voor vasculatuur in de obese toestand versterkt. Deze preklinische werkzaamheidsuitkomsten vormen de translationeel meest relevante gunstige gegevens die voor de verbinding zijn gepubliceerd.

Nul-, gemengde, inconsistente en ongunstige gerapporteerde bevindingen

Dezelfde primatenexperimenten uit 2011 die gunstige metabole en lichaamssamenstellingsgegevens opleverden, registreerden tegelijk consistente ongunstige nierbevindingen. Bij drie apensoorten van de Oude Wereld traden dosisafhankelijke veranderingen in de functie van de proximale tubulus op bij blootstellingen die overlapten met het werkzame bereik (>0,25 mg/kg). Daartoe behoorden stijgingen van serumcreatinine, glucosurie, proteïnurie, meer renale epitheelcellen in de urine, lichte hypofosfatemie, hypokaliëmie en tekenen van dehydratie bij hogere doses. Specifieke histopathologie bij magere resuscohorten toonde minimale tot matige tubulaire degeneratie, necrose van afzonderlijke cellen en regeneratieve veranderingen; deze waren grotendeels reversibel gedurende een herstelperiode van 28 dagen, maar lichte restveranderingen bleven bij sommige dieren bestaan. De auteurs beschreven de niereffecten als voorspelbaar en reversibel, maar erkenden dat ze samenliepen met de doses die optimaal vetverlies gaven. Een latere brief aan het tijdschrift (Criscione, 2012) vroeg of verminderde voedselinname — gelijktijdig gezien bij zowel knaagdieren als apen — een aanzienlijk deel van het gewichtsverlies verklaarde, wat mogelijke niet-specifieke of centrale effecten suggereerde in plaats van zuivere vasculaire ablatie. De oorspronkelijke auteurs antwoordden dat het patroon (selectiviteit voor obese dieren, snelle metabole veranderingen onafhankelijk van gewicht bij knaagdieren) het beoogde mechanisme ondersteunde, maar de uitwisseling liet aanhoudende onzekerheid over de primaire werking. ! Diagram van ongunstige nierbevindingen Schematische weergave van gerapporteerde dosisafhankelijke effecten op de proximale niertubulus in primatenstudies.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

Humaan bewijs is nul in de peer-reviewed literatuur. De enige geregistreerde studie (NCT01262664, fase 1, open-label, dosisescalatie bij obese mannen met gemetastaseerd prostaatcarcinoom, gesponsord door het MD Anderson Cancer Center) was gepland om tot 39 deelnemers in te sluiten, maar werd op verzoek van de hoofdonderzoeker beëindigd nadat slechts vier proefpersonen waren gedoseerd. Er zijn nooit werkzaamheids-, veiligheids-, farmacokinetische, biomarker- of bijwerkingenresultaten geplaatst op ClinicalTrials.gov of gepubliceerd. De ontwikkeling is niet voortgezet, en tot en met 2026 verschijnen geen latere humane studies in geïndexeerde databases. De afwezigheid van voltooide, gecontroleerde humane gegevens vormt de belangrijkste lacune in het dossier.

Veiligheidsprofiel, bijwerkingen en regulatoire context

Het dominante gepubliceerde veiligheidssignaal is de beschadiging van de proximale niertubulus die bij niet-humane primaten werd gezien bij therapeutische blootstellingen. Er traden geen sterfgevallen op, zelfs niet bij duidelijk supra-therapeutische eenmalige doses (tot ~133-voudig het werkzame niveau in beperkte toxicologie). De smalle schijnbare therapeutische index, het onomkeerbare karakter van het vasculaire-ablatiemechanisme en de mogelijkheid van off-targetbinding van prohibitine in de nier en andere weefsels blijven echter onbehandeld in langetermijn- of humane studies. Er zijn geen gepubliceerde carcinogeniteits-, reproductietoxicologische of chronische doseringsgegevens. Adipotide heeft in geen enkel rechtsgebied een handelsvergunning gekregen, staat niet op FDA-lijsten van bulkingrediënten die bereiding voor humaan gebruik toestaan, en de klinische ontwikkeling lijkt te zijn stopgezet na de beëindigde fase-1-studie. Het blijft strikt een laboratoriumonderzoeksinstrument.

Bewijscontext, terugkerende beperkingen en catalogusimplicaties

Gunstige bevindingen zijn beperkt tot preklinische modellen van korte duur (≤ 28dagen), voornamelijk gegenereerd door één onderzoeksconsortium. Hoewel de omvang van het vetverlies (~11 % lichaamsgewicht, ~39 % totaal vet bij obese apen) en de begeleidende metabole verbeteringen opvallend zijn voor een anti-obesitasprototype, werden deze voordelen bereikt bij blootstellingen die ook tubulaire nierstress veroorzaakten bij de meest mensrelevante geteste soort. Het mechanismedebat (vasculaire ablatie versus een mogelijke bijdrage van verminderde voedselinname), de onomkeerbare vernietiging van vetvasculatuur, het ontbreken van langetermijngegevens over duurzaamheid of veiligheid, kleine cohorten en de volledige afwezigheid van gepubliceerde humane uitkomsten vormen terugkerende en aanzienlijke beperkingen. De enige vroegefase humane studie leverde geen openbare gegevens op, waardoor de humane veiligheidsmarge, het farmacokinetische profiel en de klinische werkzaamheid volledig ongekarakteriseerd blijven. Voor catalogusdoeleinden staat Adipotide als een leerzaam maar hoogrisico-onderzoeksprototype dat zowel de belofte van targeting van vetvasculatuur als de translationele hindernissen door off-targeteffecten en smalle therapeutische vensters illustreert. Laboratoriumonderzoekers dienen alle claims te interpreteren tegen deze smalle, overwegend preklinische bewijsbasis en passende controles op te nemen bij onderzoek naar het mechanisme in vitro of in diermodellen. Geen humane toepassing wordt ondersteund door het gepubliceerde dossier.

Bronnen

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

• Kolonin MG, Saha PK, Chan L, Pasqualini R, Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat Med*. 2004;10(6):625-632. doi:10.1038/nm1048. PMID: 15133506. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133506/
• Barnhart KF, Christianson DR, Hanley PW, et al. A peptidomimetic targeting white fat causes weight loss and improved insulin resistance in obese monkeys. *Sci Transl Med*. 2011;3(108):108ra112. doi:10.1126/scitranslmed.3002621. PMID: 22072637. PMCID: PMC3666164. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3666164/
• ClinicalTrials.gov. NCT01262664: A First-in-Man, Phase I Evaluation of a Single Cycle of Prohibitin Targeting Peptide 1 in Patients With Metastatic Prostate Cancer and Obesity. Terminated, 4 participants enrolled, no results posted. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01262664
• Criscione L. Comment on the Barnhart et al. primate study (published exchange). *Sci Transl Med*. 2012. (letter addressing food-intake contribution).

Aanvullende geïndexeerde reviews en bewijssamenvattingen tot en met 2026 herhalen consistent dezelfde beperkte primaire literatuur, zonder nieuwe humane gegevens of omkering van de nierbevindingen. Alle interpretaties blijven theoretisch ten aanzien van de humane fysiologie.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.